

14 septiembre / 2016



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

actualización

**Enfermedad por
*Listeria monocytogenes***

Minireview: **Listeriosis invasiva en adultos**

Dra. DANIELA PACIEL, Dr. PhD. JULIO MEDINA

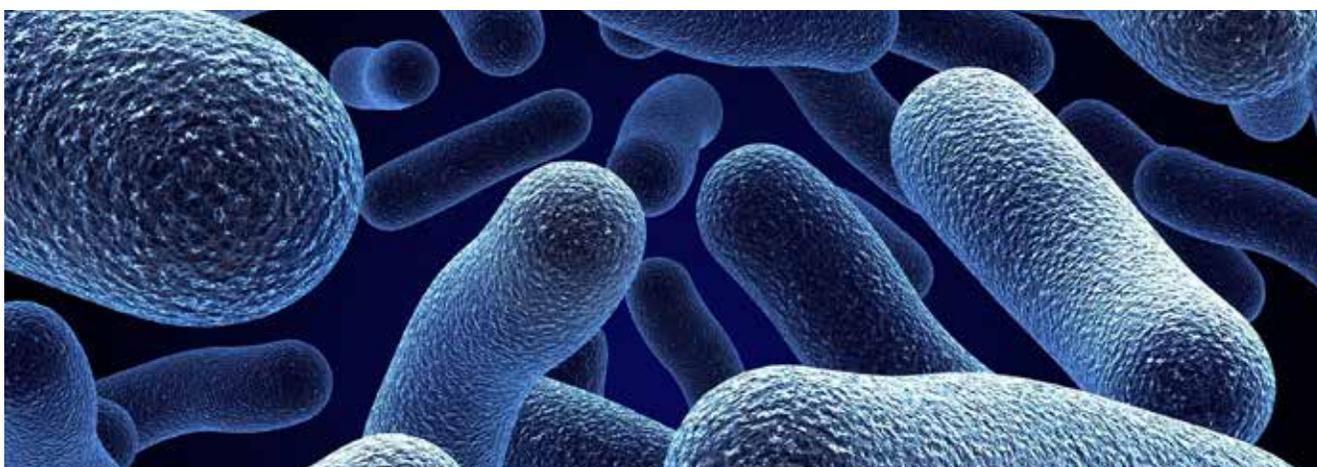
Enfermedad por *Listeria monocytogenes*

Minireview: **Listeriosis invasiva en adultos**

Dra. Daniela Paciel¹, Dr. PhD. Julio Medina²

1. Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)

2. Prof. Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)



La listeriosis, enfermedad causada por *Listeria monocytogenes*, es fundamentalmente una enfermedad transmitida por alimentos, de notificación obligatoria, que puede ser de difícil diagnóstico, pudiendo presentarse como cuadros clínicos graves.^{1,2} Luego de la salmonelosis es la segunda causa más frecuente de muertes relacionadas con infecciones transmitidas por alimentos en Europa y EE.UU.³

Las especies de *Listeria* están extensamente extendidas en el medio ambiente, aislándose del suelo, materia vegetal en putrefacción, aguas residuales, comida animal, pollo fresco y congelado, alimentos frescos y procesados, queso, leche no procesada, desechos de los mataderos, así como en el tracto di-

gestivo de humanos y animales asintomáticos. Por ello tiene muchas oportunidades de contaminar alimentos en distintos pasos de la producción, siendo ésta la vía más frecuente por la que el ser humano adquiere la colonización o la infección. De hecho, es parte de la flora fecal de muchos mamíferos, estimándose que entre 1% y 10% de los humanos son portadores a nivel intestinal de *L. monocytogenes*.⁴

La listeriosis puede ocurrir esporádicamente o en brotes. La infección causa un espectro de enfermedades que van desde gastroenteritis febril a enfermedad invasiva, que incluye bacteriemia, sepsis, meningitis y meningoencefalitis, principalmente en pacientes con factores de riesgo. *L. monocytoge-*

nes es una bacteria que afecta principalmente huéspedes susceptibles, como ancianos, recién nacidos, inmunodeprimidos y embarazadas, aunque puede afectar personas sin factores de riesgo claros. Se destaca la romboencefalitis como una variante clínica común en aquellos sin compromiso del sistema inmunitario.

La incidencia de la listeriosis no es elevada pero está en aumento en los últimos años, sobre todo debido al aumento de la población añosa o con factores predisponentes.²⁻³

Otras presentaciones clínicas menos frecuentes pero también descritas son: endocarditis, linfadenitis, celulitis, neumonía, osteomielitis, artritis, conjuntivitis, aneurisma micótico.

Tiene una elevada mortalidad a pesar del tratamiento adecuado y precoz, y esto se relaciona a un diagnóstico complejo debido a múltiples aspectos. En primer lugar, *L. monocytogenes* puede contaminar una gran variedad de alimentos. En segundo lugar, el período de incubación es variable y prolongado (1 a 70 días), pudiendo en embarazadas ser aún mayor que en casos con compromiso del SNC. En las presentaciones con gastroenteritis la incubación puede ser menor a 6 horas y de hasta 10 días. De hecho se propone considerar una ventana de exposición de 14 días para del diagnóstico de casos del SNC y bacteriemia y de 6 semanas en casos asociados con el embarazo.⁵ En tercer lugar, muchos productos pueden retener las bacterias durante varios días o semanas y, por lo tanto, pueden ser consumidos por el paciente en múltiples ocasiones.

L. monocytogenes se ha diferenciado en más de 10 serotipos; siendo algunos de ellos los implicados en la mayoría de los casos reportados de listeriosis humana, y algunos de ellos más implicados en brotes, pudiendo incluso ser considerados clones epidémicos.⁶

La presentación clínica de la listeriosis es variable en relación al huésped: en individuos previamente sanos por lo general causa diarrea autolimitada o incluso puede ser asintomática; sin embargo, en inmunodeprimidos, puede presentarse como una enfermedad invasiva. Se puede agrupar en tres presentaciones principales: bacteriemia, infección del sistema nervioso central y listeriosis materno-fetal.⁷ En los adultos, la forma invasiva más común de liste-

riosis es la meningitis y la encefalitis. Sin embargo, la manifestación más frecuente en individuos inmunocomprometidos es la bacteriemia sin foco evidente y por lo tanto es muy difícil de sospechar —y en consecuencia diagnosticar— una bacteriemia por *L. monocytogenes*. Las manifestaciones clínicas en general son escasas, siendo los pacientes paucisintomáticos (FOD, esplenomegalia, etc.).

En particular la romboencefalitis fue descrita por primera vez en 1957 por Eck y suele aparecer en pacientes previamente sanos, contrariamente a la meningitis. Compromete primariamente el bulbo, protuberancia y el cerebelo, con infiltrados que frecuentemente afectan los núcleos y tractos de los nervios craneales. El curso clínico se inicia con prodromos inespecíficos como cefalea, malestar general, náuseas, vómito y fiebre, que duran de 4 a 10 días, seguidos de una disfunción progresiva del tronco encefálico con compromiso de los pares craneales, hemiparesia o cuadriparesia, déficit sensitivo, insuficiencia respiratoria, deterioro de vigilia y, algunas veces, convulsiones.⁸

En cuanto a la listeriosis materno-fetal, se presenta en general en el tercer trimestre, pudiendo cursar como un cuadro pseudogripal de evolución favorable o tener una presentación más grave, aunque es poco frecuente el desenlace fatal en la madre. Sin embargo, si no se instaura el tratamiento adecuado puede producir una amnionitis e infección fetal que puede ser causa de aborto, óbito o parto prematuro de un neonato infectado con el cuadro clínico denominado granulomatosis infantiséptica. Las manifestaciones sólo se producen cuando la infección se ha adquirido intraútero via transplacentaria con una mortalidad cercana al 100%.⁹

Las formas localizadas son menos frecuentes, pudiendo presentarse tras un episodio de bacteriemia, describiéndose casos de endocarditis, aneurismas micóticos, artritis, osteomielitis, absceso intraabdominal (abscesos hepáticos o esplénicos o peritonitis), neumonía, osteomielitis y endoftalmítis. También se han descrito formas locales que afectan a la piel y mucosas (celulitis, conjuntivitis) en trabajadores de mataderos o en veterinarios, siendo en este caso la infección por contacto directo con tejidos o animales contaminados.⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de listeriosis es difícil. Lo principal es tener la sospecha de este agente causal. La anamnesis y el examen físico así como tener en cuenta las poblaciones más susceptibles son fundamentales así como tomar las muestras clínicas necesarias, principalmente hemocultivos. La bacteriemia puede clasificarse como primaria o secundaria; por lo tanto, también es importante recoger otras muestras como líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, placenta y otros de acuerdo con las manifestaciones clínicas. Además de los factores del huésped, los factores patógenos específicos también parecen ser importantes en la causa de la enfermedad y por ello las diferentes presentaciones clínicas.

Es de destacar que en la meningitis por *L. monocytogenes* a diferencia de otras meningitis bacterianas, es frecuente que se presente con un LCR claro o ligeramente opalescente, con menos de 1000 células/mm³ y con un porcentaje significativo, en ocasiones predominante, de linfocitos.⁹

La identificación de *L. monocytogenes* se realiza utilizando técnicas microbiológicas estándar. Las bacterias crecen en 24 – 48 horas, formando pequeñas colonias redondeadas y presentan β-hemólisis en agar sangre.² Las pruebas serológicas pueden ser útiles, en particular en el estudio de pacientes portadores y en el estudio de brotes.

Tratamiento

En el caso de enfermedad invasiva es importante comenzar el tratamiento tan pronto como sea posible, debido a la gravedad de la enfermedad y la alta mortalidad asociada. No hay estudios prospectivos y controlados que establezcan el mejor tratamiento antibiótico. El tratamiento de elección actual consiste en un antibiótico β-lactámico, habitualmente ampicilina. Debido a que las penicilinas son bacteriostáticos, algunos estudios han intentado combinaciones de fármacos. Por ejemplo, el uso simultáneo de ampicilina y un aminoglucósido (por lo general gentamicina) es una de las combinaciones más empleadas. La dosis de ampicilina a utilizarse es elevada (8 a 12 gramos/ día) en el tratamiento de enfermedad invasiva.

Los antimicrobianos de segunda línea recomendados en caso de alergia a betalactámicos son trimetoprim / sulfametoxazol, vancomicina, e incluso linezolid. La duración del tratamiento de la listeriosis por lo general es de al menos 2 semanas en la bacteriemia primaria en el inmunocompetente y de hasta 4 a 6 semanas en otras presentaciones invasivas según el sitio afectado, la inmunidad del paciente y de acuerdo con la evolución clínica. Sin embargo, la duración apropiada del tratamiento no está claramente definida. Después de dos semanas de tratamiento de bacteriemias, se ha informado recidivas en pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, parece conveniente prolongar el tiempo de la terapia en estos casos.

Se debe sospechar fuertemente esta etiología cuando: se encuentran bacilos Gram positivos en el líquido cefalorraquídeo, infección del SNC en inmunodeprimido o > 50 años, rombencefalitis, FOD, infección en el tercer trimestre del embarazo, brote de origen alimentario con cultivos negativos y en función de la sospecha instaurar un tratamiento empírico.

En el caso de meningitis, encefalitis, rombencefalitis, o cualquier compromiso del SNC, frente a la sospecha de *L. monocytogenes* como agente causal debe iniciarse tratamiento empírico (ampicilina a dosis elevadas) junto a los otros antimicrobianos que se utilicen para la cobertura de otros microorganismos (cefalosporinas de tercera principalmente) y de confirmarse el diagnóstico realizar tratamiento combinado. Eventualmente puede requerir tratamiento neuroquirúrgico.

Los principales pacientes en riesgo¹⁰:

- 1) inmunocomprometidos (esteroides, trasplantados, quimioterapia o radioterapia);
- 2) tercer trimestre de embarazo;
- 3) casos ocasionales: edad > 50, diabetes, colitis ulcerosa, cirrosis;
- 4) sospecha de brote o brote confirmado como antecedente epidemiológico del paciente.

Alimento eventualmente implicados: leche no pasteurizada, quesos frescos, helados, verduras crudas, embutidos crudos fermentados, pollos crudos o cocidos, carnes, pescados ahumados, embutidos y salchichas, alimentos congelados no bien preservados.

TABLA 1. Pautas de tratamiento⁹⁻¹¹

Tipo de Enfermedad	Tratamiento		Duración*
	Elección	Alternativo#	
Bacteriemia Primaria	Ampicilina 2 g IV cada 4 horas	TMP/SMX 20 mg/kg dividido en 4 dosis (cada 6 horas) IV o Vancomicina 15 mg/kg cada 12 horas ^a	Embarazada o no inmunodepresión: 14 días* Inmunodeprimido: 3 semanas
Meningitis	Ampicilina 2 g IV cada 4 h + gentamicina 2 mg/kg carga y luego 1.7 mg/kg IV cada 8 horas	TMP/SMX 3-5 mg/kg cada 6 horas IV o Meropenem 2g IV cada 8 horas. ⁺	3 semanas
Absceso encefálico, rombencefalitis o cerebritis	Ampicilina 2 g IV cada 4 horas + gentamicina 2 mg/kg carga y luego 1,7 mg/kg IV cada 8 horas	TMP/SMX 3-5 mg/kg cada 6 horas IV o Meropenem 2 g IV cada 8 horas. +	4 a 6 semanas
Endocarditis	Ampicilina 2 g IV cada 4 horas + gentamicina 2 mg/kg carga y luego 1,7 mg/kg IV cada 8 horas	TMP/SMX 3-5 mg/kg cada 6 horas IV o Meropenem 2 g IV cada 8 horas. +	4 a 6 semanas
Gastroenteritis^{&}	Amoxicilina 500 mg cada 8 horas	TMP/SMX doble 1 comprimido cada 12 horas	3 a 5 días

Aclaraciones de la tabla 1. *En función de la respuesta clínica. # En caso de alergia a penicilina. ^a Se ha visto fracaso de tratamiento con vancomicina. ⁺En caso de alergia a betalactámicos no grave. [&] En general no se llega al diagnóstico si es autolimitado el cuadro y fuera de contexto de brote.

Las cefalosporinas no cubren *Listeria* y se han descrito fracasos con vancomicina.

Prevención^{9-10, 12:}

Se deben tener en cuenta recomendaciones dietarias, de higiene y preparación de alimentos.

- *Precauciones generales:*

- Cocinar bien los alimentos de origen animal.
- Lavar las verduras crudas.

- Evitar la leche sin pasteurizar y los alimentos con leche no pasteurizada.
- Puede transmitirse también a través de mariscos, ahumados, patés, embutidos, salchichas.
- Lavarse las manos, los utensilios y tablas de cortar que se utilizan con alimentos crudos.
- Mantener fríos los alimentos listos para el consumo.
- De persona a persona la transmisión no es un riesgo (con excepción del embarazo y parto)

- *Precauciones en Grupos de alto riesgo:* mujeres

embarazadas, inmunodeprimidos (trasplantes de órganos, uso crónico de esteroides, infliximab u otros antagonistas del TNF, quimioterapia, personas de edad avanzada).

- Evitar los quesos blandos, queso feta, Brie, Camembert, queso azul.
- Calentar restos de comida si se consumen y los alimentos listos para el consumo deben tener cocción a altas temperaturas.
- Evitar embutidos.
- *En las personas con VIH particularmente:*
Se plantea que el TMP / SMX dado para prevenir la PCP reduce también el riesgo de listeriosis.
- *En embarazo particularmente:*
 - Si se sabe que hubo exposición se considera riesgo por los próximos 2 meses (tiene riesgo 10 veces mayor de desarrollar listeriosis que la población general).
 - En la paciente embarazada asintomática no realizar ningún test o tratamiento. Se debe recomendar consultar si fiebre, enfermedad gastrointestinal, etc.
 - Con síntomas leves pero sin fiebre: no hay consenso, se sugiere realizar hemocultivos monitorizando madre y feto. En cuanto al tratamiento hay un consenso claro, o bien esperar a la espera de los resultados de pruebas

o comenzar la terapia empírica (ampicilina endovenosa).

- Si fiebre con o sin síntomas consistentes con listeriosis: realizar hemocultivos y otros según clínica e iniciar tratamiento (ampicilina i.v.).

Ejemplo de paciente con romboencefalitis por Listeria

34 años sexo masculino, sano. Niega antecedentes personales patológicos.

2-3 semanas antes comienza con cefaleas, diplopía y trastorno en la marcha.

No déficits motores. Sin fiebre.

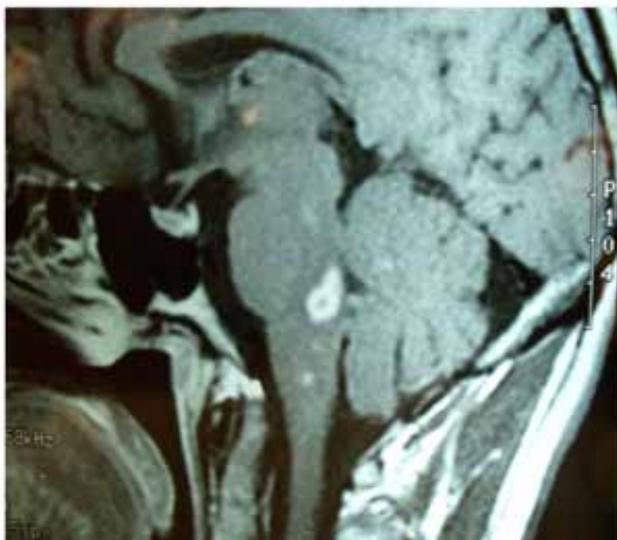
En la evolución instala un 6^{to} y 7^{mo} par a izq.

LCR: 20 elementos formes, Pandy positivo débil, gluc 0.56 (glicemia de 1).

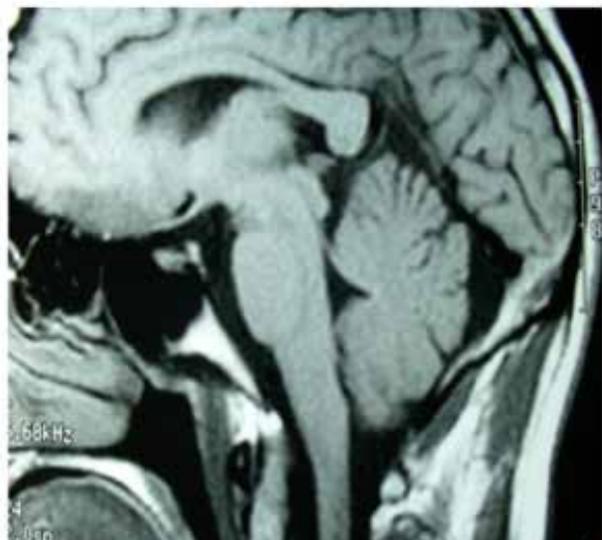
Cultivo del LCR y hemocultivos sin desarrollo.

RM: múltiples imágenes patológicas a nivel del tronco encefálico comprometiendo bulbo, ambos pedúnculos cerebelosos inferiores y protuberancia. Son redondeadas bien delimitadas, la mayoría de tamaño milimétrico, la mayor de 6 mm de diámetro que ejerce efecto de masa sobre el sector lateral izquierdo del cuarto ventrículo al cual comprime y deforma.

PRE TRATAMIENTO



POST TRATAMIENTO



Con el planteo clínico/imagenológico/licuoral de **romboencefalitis a *Listeria*** se inició tratamiento empírico con ampicilina a altas dosis asociado a gentamicina.

El paciente evolucionó a la mejoría clínica franca. En la imagen se puede observar la desaparición de los microabscesos luego de varias semanas de tratamiento. Esto confirmó el planteo diagnóstico inicial.

La sospecha diagnóstica debe ser siempre elevada dado que es habitual que no se logre aislar al microorganismo.

Bibliografía

- 1 De Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(11):1073-1082. doi:10.1016/S1473-3099(14)70870-9.)
- 2 Surveillance for foodborne disease outbreaks—United States, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*2009;58(22):609–615.
- 3 Vital Signs: *Listeria* Illnesses, Deaths, and Outbreaks — United States, 2009–2011 *Morbidity and Mortality Weekly Report*. June 7, 2013 / 62(22);448-452)
- 4 Lorber B et al. Chapter 207: *Listeria monocytogenes*. En: GL Mandell et al. .Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2623-2642)
- 5 Goulet V, King LA, Vaillant V, de Valk H. What is the incubation period for listeriosis? *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:11. doi:10.1186/1471-2334-13-11.)
- 6 Cossart P. Base molecular y celular de los *monocytogenes* infección by *Listeria*: una visión general. *International Journal of Medical Microbiology*. 2001; 291 (6-7): 401-409)
- 7 Hernandez-Milian A, Payeras-Cifre A. What Is New in Listeriosis? *BioMed Research International*. 2014;2014:358051. doi:10.1155/2014/358051.)
- 8 Castro, Aracelly, Hernández, Olga Helena, Uribe, Carlos Santiago, Guerra, Alejandro, & Uruña, Piedad. (2013). Brainstem encephalitis and myelitis due to *Listeria monocytogenes* : a case report and literature review. *Biomédica*, 33(3), 343- 349. <https://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1482>
- 9 Codina MG, de Cueto M, Echevarría JE, Vicente D. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC. 2010. ISBN-978-84-614-3147-2. <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia36.pdf>
- 10 John Hopkins antibiotics Guide 2016
- 11 Gilbert DN, Moellring RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 45 ed. Utah. Antimicrobial Therapy, Inc., 2015.
- 12 <http://www.msp.gub.uy/comunicado/medidas-de-prevenci%C3%B3n-para-reducir-el-riesgo-de-infecci%C3%B3n-por-listeria>



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Dirección:
4º piso Av. A. Navarro 3051. Montevideo, 11600. Uruguay
Teléfono: (598) 24876981. Fax: (598) 24876981
Twitter: @Infectologia_uy
Sitio web: www.infectologia.edu.uy